

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ ДАБИГАТРАН

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н.

Лаборатория клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии
Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, Москва

В статье в формате «вопрос — ответ» рассмотрены наиболее актуальные вопросы, касающиеся безопасности терапии и ведения пациентов, принимающих дабигатран. Особое внимание уделено возможности терапии антикоагулянтами у коморбидных пациентов, а также лекарственным взаимодействиям новых пероральных антикоагулянтов и других групп препаратов, оценке риска возможных осложнений терапии.

? — При назначении дабигатрана больным с фибрилляцией предсердий, какая доза является предпочтительной?

По данным исследования RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг х 2 р/сут продемонстрировал преимущество перед варфарином в отношении снижения как комбинированной первичной точки (ишемические и геморрагические инсульты и артериальные тромбоэмболии), так и отдельной частоты ишемического инсульта при сопоставимой частоте больших кровотечений. Субанализ исследования RE-LY показал, что у пациентов моложе 75 лет риск развития как внутричерепных, так и внечерепных кровотечений при приеме дабигатрана 150 мг х 2 р/сут был ниже, чем при приеме варфарина. Поэтому доза дабигатрана 150 мг дважды в сутки является предпочтительной для большинства пациентов с фибрилляцией предсердий. Эффективность дабигатрана в дозе 110 мг х 2 р/сут была сопоставима с эффективностью варфарина при достоверно меньшей частоте больших кровотечений. Исходя из профиля безопасности, доза 110 мг дважды в сутки рекомендуется в следующих

клинических ситуациях: возраст пациента ≥ 80 лет, одновременный прием препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия (например верапамил), высокий риск кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) или умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина 30–49 мл/мин).

? — Как часто надо контролировать клиренс креатинина у больного, принимающего дабигатран, и как поступать в случае снижения его уровня?

С учетом того, что все новые пероральные антикоагулянты выводятся почками, всем таким пациентам показан периодический контроль функции почек с определением величины клиренса креатинина (КК). Для больных с нормальной функцией почек (уровень КК ≥ 80 мл/мин) или легкой почечной недостаточностью (КК 50–79 мл/мин) КК следует определять 1 раз в год. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30–49 мл/мин) КК следует определять 2–3 раза в год. Необходимо помнить, что КК — это расчетный показатель, на величину ко-

торого помимо собственно уровня креатинина крови влияют возраст, пол и масса тела. С увеличением возраста или уменьшением массы тела величина КК возрастает. Если у больного, который принимал дабигатран в дозе 150 мг 2 р./сут, при очередном измерении определяется снижение уровня КК до 30—49 мл/мин, его доза должна быть уменьшена до 110 мг 2 р./сут. Значение КК <30 мл/мин является противопоказанием для терапии дабигатраном.

? — Есть ли препараты, которые нельзя принимать совместно с дабигатраном или назначение которых требует коррекции дозировки?

Несмотря на ожидания, что новые пероральные антикоагулянты будут мало взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, существует список препаратов, имеющих определенные ограничения при назначении дабигатрана.

Препаратов, применение которых запрещено при лечении дабигатраном, не так много. Это дронедазон, ряд антибактериальных и противогрибковых препаратов (рифампицин, кетоконазол, итраконазол) и ряд неврологических препаратов: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 р./сут требуется при совместном назначении с верапамилом. И существуют препараты, которые могут потребовать уменьшения дозы дабигатрана в случае наличия у больного таких дополнительных факторов риска кровотечений, как нарушение функции почек, возраст > 75 лет, вес < 60 кг. Это, в первую очередь, амиодарон и антибиотики эритромицин и кларитромицин.

? — Можно ли проводить кардиоверсию у больного, принимающего дабигатран?

Безопасность использования новых пероральных антикоагулянтов при проведении плановой кардиоверсии целенаправленно не изучалась.

На протяжении исследования RE-LY, послужившего доказательной базой применения дабигатрана у больных с фибрилляцией предсердий, было выполнено около 2 000 кардиоверсий, не показавших различий в частоте обнаружения тромба в ушке левого предсердия и нормализационных тромбоэмболий при приеме дабигатрана и варфарина. Современные рекомендации говорят о том, что у больных, получающих дабигатран, в случае возникновения пароксизма фибрилляции предсердий, требующего восстановления синусового ритма, проведение кардиоверсии возможно на фоне продолжающейся терапии дабигатраном, без дополнительного использования других антикоагулянтов.

? — Может ли увеличиваться значение АЧТВ на фоне приема дабигатрана и до какого уровня?

Несмотря на то, что назначение дабигатрана не требует рутинного лабораторного контроля на протяжении терапии, ряд коагуляционных показателей могут изменяться. При этом важно помнить, что неспецифические коагуляционные тесты можно использовать для проверки наличия антикоагулянтного действия, но они не могут служить основанием для коррекции дозы дабигатрана.

Через 2 ч после приема 150 мг дабигатрана ожидаемый уровень (т. е. отражающий наличие антикоагулянтного действия) повышения АЧТВ — это увеличение в 2 раза от исходного уровня, а через 6—12 ч после приема — увеличение в 1,5 раза от исходного уровня. Величина АЧТВ, при котором увеличивается риск кровотечений, — более 80 секунд (т. е. более чем в 2 раза от исходного уровня).

? — Можно ли назначать дабигатран больным с фибрилляцией предсердий, перенесшим инфаркт миокарда?

Первоначальной причиной сомнения в безопасности назначения дабигатрана больным, перенесшим инфаркт миокарда, явились первичные результаты исследования RE-LY (2010 г.), показавшие что в группе дабигатрана-150 число инфарктов миокарда оказалось достоверно больше ($p = 0,048$), чем в группе варфарина. При последующем дополнительном анализе материалов исследования были выявлены ранее неучтенные (установленные по динамике ЭКГ) инфаркты миокарда, вследствие чего отмеченная в первоначальном анализе разница исчезла.

Однако с момента публикации результатов RE-LY прошло время, и были проведены исследования, оценившие эффективность и безопасность назначения дабигатрана у больных с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Ни одно из исследований не выявило связи приема дабигатрана с развитием инфаркта миокарда. В 2013 г. были опубликованы результаты датского исследования, включившего около 5 тыс. пациентов, принимавших дабигатран в дозе 220 и 300 мг/сут, а в 2015 г. опубликовано американское исследование Graham et al., включившее около 67 тыс. пациентов, принимавших дабигатран в суточной дозе 300 мг. Среди прочих событий в рамках данных работ опубликована и частота возникновения инфаркта миокарда. Оба исследования продемонстрировали отсутствие значимого различия между дабигатраном и варфарином по риску развития инфаркта миокарда. Таким образом, в данном вопросе была поставлена точка, и эксперты едины во мнении: назначать дабигатран больным с фибрилляцией предсердий, имеющим ИБС, можно.

Проведение чрескожного коронарного вмешательства у больного с фибрилляцией

предсердий требует трехкомпонентной анти-тромботической терапии. Последние российские рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий были опубликованы в 2012 г. и отдавали предпочтение варфарину в качестве перорального антикоагулянта при трех- и двухкомпонентной анти-тромботической терапии после чрескожного коронарного вмешательства. Однако вышедшие в 2014 г. обновленные рекомендации Европейской ассоциации нарушений ритма сердца (EHRA) пересмотрели место новых пероральных антикоагулянтов в данных клинических ситуациях. После чрескожного коронарного вмешательства (как связанного с развитием острого коронарного синдрома, так и носившего плановый характер) в качестве антикоагулянта можно использовать или варфарин, или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран или ривароксабан). При использовании дабигатрана следует рассмотреть вопрос о назначении дозы 110 мг дважды в сутки. Также рекомендации EHRA 2014 г. говорят о том, что для пациента с фибрилляцией предсердий, уже принимающего новые пероральные антикоагулянты, в случае развития острого коронарного синдрома этот препарат должен быть временно отменен. А затем, после окончания введения парентеральных антикоагулянтов, может быть продолжена терапия тем же препаратом в сочетании с антиагрегантами. Однако данных позиций как более поздних по времени нет в российских рекомендациях 2012 г., но, несомненно, они найдут свое отражение в последующем их пересмотре.

? — Надо ли отменять дабигатран перед проведением операции и за какое время?

Действие новых пероральных антикоагулянтов сохраняется некоторое время после



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять¹⁻⁶

Только Прадакса® 150 мг снижает
риск ишемического инсульта лучше,
чем варфарин¹

Высокий уровень безопасности
Прадакса® подтвержден в реальной
клинической практике (более 200 000
пациентов)²⁻⁶

«Я хочу быть активной и не нуждаться в помощи других людей»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Ezekovitz M. et al. Presentation # 10664 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstronline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=32818&key=dddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928645&key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Прадакса®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатран этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбозов и/или тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТБ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутриполостные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновремен-

ное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписакан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при приеме капсул из блистера: выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдвигайте капсулы через фольгу; удалите фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. Побочные эффекты. Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТБ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в

животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатран этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой**



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

ТАБЛИЦА. Прекращение приема дабигатрана перед хирургическим или инвазивным вмешательством

Клиренс креатинина	Низкий/стандартный риск	Высокий риск кровотечения / большая хирургия
≥80 мл/мин	≥ 24 ч	≥ 48 ч
50—80 мл/мин	≥ 36 ч	≥ 72 ч
30—50 мл/мин	≥ 48 ч	≥ 96 ч

прекращения приема препарата. Это объясняет повышение риска кровотечения при проведении хирургического или инвазивного вмешательства на фоне продолжающейся терапии. С учетом быстрого начала действия новых пероральных антикоагулянтов при большинстве вмешательств не требуется переход на терапию низкомолекулярными гепаринами. Однако ряд инвазивных и хирургических вмешательств сопряжены с высоким риском кровотечений (такие как пункция паренхиматозного органа, операции на брюшной полости или малом тазу, замена сустава) и требуют

заблаговременной отмены новых пероральных антикоагулянтов, по крайней мере, за 12 ч. У больного, принимающего дабигатран, время отмены препарата зависит от риска кровотечения во время операции и от функционального состояния почек (уровня КК) и составляет от 24 до 96 ч (*табл.*). В случае невозможности отсрочить проведение хирургического вмешательства повышение риска периоперационных кровотечений должно быть сопоставлено со степенью экстренности самого вмешательства.

